ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ameluz 78 mg/g gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um grama (g) de gel contém 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (sob a forma de cloridrato).

Excipientes
Um grama de gel contém 2,4 mg de benzoato de sódio (E211), 3,0 mg de fosfatidilcolina de soja e 10,0 mg de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel.

Gel branco a amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de queratose actínica de intensidade ligeira a moderada no rosto e no couro cabeludo (grau 1 a 2 de Olsen; ver secção 5.1)

4.2 Posologia e modo de administração

Ameluz só deve ser administrado sob a supervisão de um médico, um enfermeiro ou outros profissionais de saúde com experiência no uso de terapia fotodinâmica.

Posologia em adultos, incluindo idosos
Uma sessão de terapia fotodinâmica deve ser usada para tratar uma ou mais lesões. As lesões de queratose actínica devem ser avaliadas três meses após o tratamento. As lesões sem resposta à primeira sessão de tratamento ou com resposta parcial devem ser tratadas de novo numa segunda sessão. O gel deve cobrir as lesões e cerca de 5 mm da área circundante com uma camada de cerca de 1 mm de espessura. A área de tratamento total será então iluminada com uma fonte de luz vermelha, ou com um espectro estreito de cerca de 630 nm e uma dose de luz de aproximadamente 37 J/cm^2 ou com um espectro mais largo e contínuo, dentro do intervalo de 570 a 670 nm, com uma dose de luz de 75 a 200 J/cm^2. É importante aplicar a dose de luz correcta. A dose de luz é determinada por factores como a dimensão do campo de luz, a distância entre a lâmpada e a superfície da pele e o tempo de iluminação. Estes factores variam consoante o tipo de lâmpada. A dose de luz aplicada deve ser monitorizada caso exista disponível um detector adequado.

População pediátrica
Não existe utilização relevante de Ameluz na população pediátrica. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração
Preparação das lesões: Antes da aplicação de Ameluz, é necessário eliminar cuidadosamente todas as escamas e crostas. Além disso, toda a superfície da lesão deve ser raspada suavemente. É necessário

tomar cuidado para evitar hemorragias. Posteriormente, todas as lesões devem ser limpas cuidadosamente com um disco de algodão embebido em etanol ou isopropanol para eliminar a gordura da pele.
Aplicação do gel: Ameluz deve ser aplicado usando as pontas dos dedos protegidas por luvas ou com uma espátula em toda a área da lesão. O gel pode ser aplicado na pele saudável em redor das lesões, mas deve ser evitada a aplicação na proximidade dos olhos, narinas, boca, ouvidos ou mucosas (deve-se manter uma distância de 1 cm). Evitar o contacto directo de Ameluz com os olhos e membranas mucosas. No caso de contacto acidental, é recomendado enxaguar com água. Deixar secar o gel durante cerca de 10 minutos e só depois colocar na área a ser tratada, um penso oclusivo que impeça totalmente a passagem de luz. Após 3 horas de incubação, o penso deve ser retirado e o gel remanescente removido.
Iluminação: Imediatamente após a limpeza das lesões, a área total de tratamento será iluminada com uma fonte de luz vermelha. Durante o processo de iluminação, a lâmpada deve estar fixa e à distância da superfície da pele que vem indicada no manual do utilizador. Recomenda-se a utilização de uma lâmpada de espectro estreito para obtenção de taxas mais elevadas de eliminação das lesões. Pode ser considerado tratamento sintomático das reações adversas localizadas transitórias. Se a luz de espectro estreito não for tolerada, pode optar-se pela utilização de um espectro de luz mais largo e contínuo (ver secções 4.8 e 5.1).

Cada lâmpada deve ser utilizada de acordo com o manual do utilizador. Só devem ser utilizadas lâmpadas com marca CE equipadas com os filtros e/ou espelhos reflectores necessários para minimizar a exposição ao calor, luz azul e radiação ultravioleta (UV). É necessário verificar as especificações técnicas do dispositivo antes da utilização de uma fonte de luz específica e os requisitos têm de ser respeitados para o espectro de luz pretendido. Tanto o doente como o pessoal médico responsável pela terapia fotodinâmica devem seguir as instruções de segurança fornecidas com o dispositivo da fonte de luz utilizada. Durante a iluminação, o doente e o pessoal médico devem utilizar óculos de protecção adequados. Não é necessário proteger a pele saudável que rodeia as lesões de queratose actínica em tratamento.

As lesões devem ser reavaliadas ao fim de três meses, sendo que, nessa altura quaisquer lesões residuais podem ser novamente tratadas.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa, às porfirinas ou a qualquer um dos excipientes.
- Porfíria.
- Fotodermatoses conhecidas de patologia e frequência variadas: por exemplo, distúrbios metabólicos como a aminoacidúria, distúrbios idiopáticos ou imunitários como a reacção luminosa polimórfica, distúrbios genéticos como xeroderma pigmentosum e doenças causadas ou agravadas pela exposição à luz do sol, como o lúpus eritematoso ou o pênfigo eritematoso.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- Não existe experiência sobre utilização de Ameluz em doentes com deficiências de coagulação adquirida ou hereditária ou em doentes imunossuprimidos.
- Não existe informação no tratamento do carcinoma das células basais nem na doença de Bowen, por conseguinte, estas doenças não devem ser tratadas com este medicamento.
- Não existe informação no tratamento de queratoses actínicas graves ou lesões que se apresentam pigmentadas ou altamente infiltradas.
- Ameluz não deve ser utilizado em lesões hemorrágicas.
- Não existe informação no tratamento de lesões de queratose actínica em doentes com pele escura (sensibilidade cutânea solar de tipo V ou VI segundo Fitzpatrick).

- O êxito e a avaliação do tratamento podem ficar comprometidos se a área a ser tratada estiver afectada pela presença de doenças cutâneas (inflamação da pele, infecção localizada, psoríase, eczema e cancros de pele benignos ou malignos) ou tatuagens. Não existe informação perante estas situações.

- A utilização concomitante de medicamentos com um potencial fototóxico ou fotoalérgico conhecido, como hipericão, griseofulvina, diuréticos tiazídicos, sulfonilureias, fenotiazinas, sulfonamidas, quinolonas e tetraciclinas, pode intensificar a reacção fototóxica da terapia fotodinâmica. Evitar a utilização concomitante com outros medicamentos tópicos.

- Suspender qualquer terapia com raios UV antes do início do tratamento. Como medida de precaução evitar a exposição solar das lesões tratadas e da pele circundante nas 48 horas após o tratamento.

- Ameluz contém fosfatidilcolina de soja e não deve ser utilizado em doentes com alergia conhecida ao amendoim ou à soja. O excipiente benzoato de sódio pode provocar reacções alérgicas ligeiras a nível cutâneo, ocular e das mucosas. O propilenoglicol pode causar irritação.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Ameluz não faz aumentar as concentrações plasmáticas do ácido 5-aminolevulínico nem da protoporfirina IX na sequência da aplicação tópica.

Não foram realizados estudos de interacção.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existem dados adequados sobre a utilização do ácido 5-aminolevulínico em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) Como medida de precaução não é recomendado o uso de Ameluz durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar e que não estejam a utilizar métodos contraceptivos.

Desconhece-se se o ácido 5-aminolevulínico é excretado no leite humano ou animal. Como medida de precaução, a amamentação deve ser interrompida durante as 12 horas após a aplicação de Ameluz.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios clínicos com Ameluz foram observadas reacções cutâneas no local da aplicação em cerca de 90% dos indivíduos. Estas reações cutâneas são esperadas, pois o princípio terapêutico da terapia fotodinâmica baseia-se nos efeitos fototóxicos da protoporfirina IX sintetizada a partir da substância activa ácido 5-aminolevulínico.

Os sinais e sintomas mais frequentes são irritação no local da aplicação, eritema, dor e edema. A intensidade destes efeitos depende do tipo de iluminação utilizada para a terapia fotodidâmica. A maior incidência de efeitos indesejáveis está relacionada com o uso de lâmpadas de espectro estreito que dão uma taxa de eliminação das lesões mais elevada (ver secção 5.1). A maioria das reacções adversas ocorre durante a fase de iluminação ou pouco tempo depois desta. Regra geral, os sintomas são de intensidade ligeira ou moderada (avaliação do investigador numa escala de 4 pontos), na maior parte dos casos os sintomas duram entre 1 a 4 dias. No entanto, em alguns casos podem persistir durante 1 a 2 semanas ou até mais. Em casos raros, as reacções adversas podem implicar a interrupção ou a descontinuação total da iluminação.

Na tabela abaixo é apresentada a incidência das reacções adversas observada numa população de 357 sujeitos expostos ao tratamento com Ameluz, envolvidos em ensaio clínicos. As frequências são definidas como muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1 000 a <1/100), raros (≥1/10 000 a <1/1 000), muito raros (<1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	**Frequência**	**Reacção adversa**
Infecções e infestações	Pouco frequentes	No local da aplicação: erupção cutânea pustular
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Dor de cabeça
	Pouco frequentes	No local da aplicação: disestesia
Afecções oculares	Pouco frequentes	No local da aplicação: edema da pálpebra
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	No local da aplicação: sensação de pele repuxada
	Pouco frequentes	No local da aplicação: pele seca, petéquia, hiperqueratose
Perturbações gerais e alterações no local de aplicação	Muito frequentes	No local da aplicação: irritação, eritema, dor, prurido, edema, esfoliação, formação de crosta, indução
	Frequentes	No local da aplicação: vesículas, parestesia, hiperalgesia, erosão, sensação de calor
	Pouco frequentes	No local da aplicação: hemorragia, desconforto, corrimento, descoloração, úlcera
		Fora do local da aplicação: calafrios, sensação de calor, pirexia, dor
Complicações relacionadas com lesões, intoxicações e procedimento	Pouco frequentes	Secreção da ferida

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem na sequência da aplicação tópica é pouco provável e a não foi notificada em estudos clínicos. No caso da ingestão acidental de Ameluz, é pouco provável a existência de toxicidade sistémica. Não obstante, recomenda-se protecção contra a exposição à luz solar durante as 48 horas após o tratamento e o doente deve ser mantido sob observação

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, sensibilizadores utilizados na terapia fotodinâmica/radioterapia, código ATC: L01XD04

Mecanismo de acção
Após a aplicação tópica do ácido 5-aminolevulínico, a substância é metabolizada em protoporfirina IX, um composto fotoactivo que se acumula a nível intracelular nas lesões de queratose actínica tratadas. A protoporfirina IX é activada por iluminação com luz vermelha com um comprimento de onda e energia adequados. Na presença de oxigénio, formam-se espécies de oxigénio reactivo. Estas últimas causam danos nos componentes celulares e acabam por destruir as células visadas.

Dados clínicos

A eficácia e a segurança de Ameluz foram avaliadas em 357 doentes envolvidos em ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos de fase III, todos os doentes apresentavam 4 a 8 lesões de queratose actínica, ligeira a moderada, no rosto e/ou no couro cabeludo. A preparação da área a ser tratada e o período de incubação seguiram a descrição apresentada na secção 4.2. No caso de as lesões não terem desaparecido por completo 12 semanas após o tratamento inicial, um segundo ciclo de tratamento foi realizado, seguindo um regime idêntico ao primeiro.

Num ensaio clínico aleatorizado em ocultação para o observador, envolvendo 571 doentes e um seguimento após o tratamento de 6 e 12 meses, foi testada a não inferioridade da terapia fotodinâmica com Ameluz comparada com um creme já comercializado e disponível no mercado, contendo16% de metil-aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoato]) e também foi testada a superioridade de Ameluz relativamente ao placebo. A fonte de luz vermelha utilizada foi ou uma lâmpada de espectro luminoso estreito (Aktilite CL 128 ou Omnilux PDT) ou uma lâmpada de espectro luminoso mais largo e contínuo (Waldmann PDT 1200 L, Hydrosun Photodyn 505 ou 750). O parâmetro de avaliação final primário foi a cura total do doente 12 semanas após a última terapia fotodinâmica. A redução das lesões totais foi significativamente mais eficaz com Ameluz (78,2%) do que com MAL (64,2%, intervalo de confiança de 97,5%: 5,9; ∞) e placebo (17,1%, intervalo de confiança de 95%: 51,2; 71,0). A taxa de eliminação total das lesões foram superiores após o tratamento com Ameluz (90,4%) do que com MAL (83,2%) e placebo (37,1%). As taxas de eliminação das lesões e a tolerabilidade ao tratamento dependeram da fonte de iluminação. Na tabela seguinte são apresentadas a eficácia e as reacções adversas (dor transitória e eritema) que ocorrem no local da aplicação durante a terapia fotodinâmica com diferentes fontes de luz:

Fonte de luz	Medicamento	Cura total do doente (%)	Eritema no local de aplicação (%)			Dor no local de aplicação (%)		
			ligeiro	moderado	grave	ligeira	moderada	grave
Espectro estreito	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Espectro largo	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

A eficácia clínica foi reavaliada nas consultas de seguimento aos 6 e 12 meses após a última terapia fotodinâmica. As taxas de recorrência ao fim de 12 meses foram ligeiramente melhores para o Ameluz (41,6%, intervalo de confiança de 95%: 34,4 a 49,1), do que para MAL (44,8%, intervalo de confiança de 95%: 36,8 a 53,0) e dependeram do espectro de luz utilizado para iluminação, sendo que as lâmpadas de espectro estreito revelaram ser mais eficazes no tratamento das lesões. Antes de ser tomada a decisão de como prosseguir com a terapia fotodinâmica, deve ter-se em consideração que a probabilidade de um doente ficar completamente curado 12 meses após o último tratamento foi de 53,1% ou 47,2% para o tratamento com Ameluz e 40,8% ou 36,3% para o tratamento com MAL utilizando lâmpadas de espectro estreito ou todo o tipo de lâmpadas, respectivamente. A probabilidade de os doentes tratados com Ameluz necessitarem de apenas uma sessão de tratamento e permanecerem completamente curados 12 meses após a terapia fotodinâmica foi em média 32,3% comparada com a dos doentes tratados com MAL que foi em média 22,4%, relativamente a todas as lâmpadas.

O resultado cosmético avaliado 12 semanas após a última terapia fotodinâmica (com exclusão da classificação de soma de nível inicial 0) foi considerado muito bom ou bom em 43,1% dos doentes no grupo Ameluz, 45,2% no grupo MAL e 36,4% no grupo placebo, e insatisfatório ou insuficiente em 7,9%, 8,1% e 18,2% dos doentes respectivamente.

Ameluz também foi comparado com placebo num ensaio clínico aleatorizado em dupla ocultação com 122 doentes. A fonte de luz vermelha aplicada ou foi de espectro estreito de cerca de 630 nm com uma dose de luz de 37 J/cm^2 (Aktilite CL 128) ou de espectro mais largo e contínuo no intervalo entre 570 e 670 nm com uma dose de luz de 170 J/cm^2 (Photodyn 750). O parâmetro de avaliação final primário foi a cura total do doente ao fim de 12 semanas após a última terapia fotodinâmica. A terapia fotodinâmica com

Ameluz (66,3%) foi significativamente mais eficaz do que com placebo (12,5%, p < 0,0001). A eliminação total das lesões foi superior com Ameluz (81,1%) quando comparado com placebo (20,9%). A taxa de eliminação das lesões e a tolerabilidade dependeram da fonte de iluminação, sendo que a fonte de luz de espectro estreito produziu melhores resultados. A eficácia clínica manteve-se após 6 e 12 meses da última terapia fotodinâmica. Antes de ser tomada a decisão de seguir com a terapia fotodinâmica, deve ter-se em consideração que a probabilidade de um doente ficar completamente curado 12 meses após o último tratamento foi de 67,5% e 46,8% para o tratamento com Ameluz utilizando lâmpadas de espectro estreito ou qualquer outro tipo de lâmpada respectivamente. A probabilidade de os doentes tratados com Ameluz necessitarem de apenas uma sessão de tratamento e permanecerem completamente curados 12 meses após a terapia foi em média de 34,5%, relativamente a todos os tipos de lâmpada.

Fonte de luz	Medicamento	Cura total do doente (%)	Eritema no local da aplicação (%)			Dor no local de aplicação (%)		
			ligeiro	moderado	grave	ligeira	moderada	grave
Espectro estreito	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Espectro largo	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Em ambos os estudos, a cura das lesões foi mais alta após a iluminação com dispositivos de espectro de luz estreito, no entanto, a incidência e intensidade das alterações no local de administração (por exemplo, dor transitória e eritema) aumentaram (ver tabelas acima e na secção 4.8).

O resultado cosmético foi muito bom ou bom em 47,6% dos doentes tratados com Ameluz, em comparação com 25,0% dos doentes tratados com placebo. Obteve-se um resultado cosmético insatisfatório ou insuficiente em 3,8% dos doentes no grupo Ameluz e em 22,5% dos doentes no grupo placebo.

As lesões de queratose actínica foram classificadas de acordo com a escala descrita por Olsen et al.,1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grau		**Descrição clínica da classificação da intensidade**
0	nenhuma	nenhuma lesão QA presente, nem visível nem palpável
I	ligeira	máculas planas e de tom rosado, sem sinais de hiperqueratose ou eritema, ligeira palpabilidade, com lesões QA mais palpáveis do que visíveis
II	moderada	pápulas rosa a avermelhadas e placas eritematosas com superfície hiperqueratótica, lesões QA moderadamente espessas que são facilmente vistas e palpadas
III	grave	lesões QA muito espessas e / ou evidentes

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a apresentação de resultados de estudos com Ameluz na queratose actínica na população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A absorção dérmica *in vitro* utilizando pele humana foi avaliada usando Ameluz contendo ácido 5-aminolevulínico radiomarcado. Decorridas 24 horas, a absorção cumulativa média (incluindo acumulação na derme) através da pele humana foi de 0,2% da dose administrada. Não foram realizados estudos na pele humana com lesões de queratose actínica e/ou superfície áspera.

Num ensaio clínico de fase II, foram medidos os níveis séricos de ácido 5-aminolevulínico e protoporfirina IX e os níveis urinários de ácido 5-aminolevulínico antes, 3 e 24 horas após a aplicação de Ameluz. Quando comparados os níveis antes da aplicação de Ameluz e os níveis após aplicação, não foi

observado nenhum aumento significativo, demonstrando a ausência de uma absorção sistémica relevante após a administração tópica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano baseados em estudos de toxicidade dérmica ou estudos publicados na literatura sobre toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.
Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ALA.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Goma xantana
Fosfatidilcolina de soja
Polissorbato 80
Triglicéridos de cadeia média
Álcool isopropílico
Fosfato dissódico dihidratado
Dihidrogenofosfato de sódio dihidratado
Propilenoglicol
Benzoato de sódio (E211)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga de alumínio lacada internamente com epoxifenol com vedante de látex e um fecho com rosca em polietileno de alta densidade. Cada bisnaga contém 2 g de gel.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Exclusivamente para uma única aplicação. Os conteúdos não utilizados devem ser eliminados.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Alemanha

Tel.: +49-214-87632-66
Fax: +49-214-87632-90
E-mail: ameluz@biofrontera.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na página da Internet da Agência Europeia do Medicamento: http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância
O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)
O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve efectuar as actividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com oPGR apresentado no Módulo1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a actualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OBRIGAÇÃO DE REALIZAR MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO**

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ameluz 78 mg/g gel
Ácido 5-aminolevulínico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um grama de gel contém 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Goma xantana, fosfatidilcolina de soja, polissorbato 80, triglicéridos de cadeia média, álcool isopropílico, fosfato dissódico dihidratado, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, propilenoglicol, benzoato de sódio (E211), água purificada. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 g de gel

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo. Uso exclusivo para uma aplicação.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Bisnaga

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ameluz 78 mg/g gel
Ácido 5-aminolevulínico
Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 g

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico. Não congelar.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Ameluz 78 mg/g gel
Ácido 5-aminolevulínico

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Ameluz e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Ameluz
3. Como utilizar Ameluz
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ameluz
6. Outras informações

1. O QUE É AMELUZ E PARA QUE É UTILIZADO

Ameluz é utilizado para o **tratamento** de **queratoses actínicas** ligeiramente palpáveis a moderadamente espessas no rosto e no couro cabeludo. Estas são alterações específicas na camada externa da pele que podem levar a cancro da pele.

Após a aplicação, a substância activa de Ameluz torna-se numa substância fotoactiva que se acumula nas células afectadas. A iluminação com luz vermelha adequada produz moléculas contendo oxigénio reactivo que actuam contra as células afectadas.

2. ANTES DE UTILIZAR AMELUZ

Não utilize Ameluz
- se tem **alergia** (hipersensibilidade) a:
  - ácido 5-aminolevulínico
  - substâncias fotoactivas designadas como porfirinas
  - óleo de soja
  - ou a qualquer outro componente
- se apresenta uma formação deficiente do pigmento vermelho do sangue chamada **porfíria**
- se sofre de outras **doenças da pele causadas pela** exposição à **luz** ou que se podem agravar por exposição à luz.

Tome especial cuidado com Ameluz
Suspenda qualquer terapia com raios ultravioleta (UV) antes do tratamento.

Evite a exposição solar nos locais da lesão tratada e pele circundante durante cerca de **48 horas** após o tratamento.

O êxito e a avaliação do tratamento podem ser comprometidos se a **área da pele tratada** for adicionalmente afectada por
- inflamação, infecção, psoríase ou cancro

- tatuagens

Crianças com idade inferior a 18 anos
As queratoses actínicas não ocorrem em crianças e adolescentes.

Utilização de Ameluz com outros medicamentos
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Informe o seu médico se utilizar medicamentos que aumentam as reacções alérgicas ou outras reacções nocivas após a exposição à luz, tais como
- **hipericão** ou respectivos preparados: medicamentos para o tratamento da depressão
- **griseofulvina**: um medicamento para o tratamento das infecções fúngicas
- **medicamentos que aumentam a eliminação de água** através dos rins, com nomes de substâncias activas que terminam principalmente em "tiazida" ou "tizida"
- determinados **medicamentos para o tratamento da diabetes**, como glibenclamida e glimepirida
- **medicamentos para o tratamento de perturbações mentais**, **náuseas ou vómitos** com nomes de substâncias activas que terminam essencialmente em "azina"
- **medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas** com nomes de substâncias activas que começam com "sulfa" ou terminam em "oxacina" ou "ciclina"

Gravidez e aleitamento
Ameluz não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos uma vez que não há estudos feitos nesta população.
A amamentação deve ser interrompida nas 12 horas após a aplicação de Ameluz.
Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não se prevêem efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Ameluz
Este medicamento contém:
- benzoato de sódio: ligeiramente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas.
- fosfatidilcolina de soja: se tem alergia a amendoins ou soja, não utilize este medicamento.
- propilenoglicol: pode causar irritação na pele.

3. COMO UTILIZAR AMELUZ

Ameluz **só é administrado por profissionais de saúde**. Uma sessão de terapia pode ser usada para tratar uma ou várias lesões. Cada bisnaga destina-se a ser utilizada exclusivamente para uma única sessão.

Antes da utilização
As partículas de descamação e as crostas são cuidadosamente eliminadas. As superfícies de todas as lesões são suavemente raspadas. É necessário ter cuidado para evitar hemorragias (sangramento).
De seguida, todas as lesões são limpas com um disco de algodão embebido em etanol ou isopropanol para garantir a eliminação de gordura da pele.

Dose habitual
Ameluz é aplicado de modo a formar uma camada com cerca de 1 mm de espessura sobre a totalidade das lesões e em cerca de 5 mm da área circundante.

Método de utilização
Ameluz é utilizado exclusivamente na pele. Evite qualquer contacto com os olhos, narinas, boca, ouvidos, membranas mucosas ou lesões hemorrágicas, mantendo uma distância de pelo menos 1 cm da zona onde o

gel foi aplicado. No caso de haver contacto do gel com alguma zona acima mencionada, enxagúe com água.

O gel é deixado a secar durante cerca de 10 minutos, antes da aplicação de um penso que impeça totalmente a passagem de luz no local de tratamento. O penso é retirado ao fim de 3 horas. O gel remanescente é removido.

Após a limpeza
Imediatamente após a limpeza, a totalidade da área tratada é iluminada utilizando uma fonte de luz vermelha. A eficácia e os efeitos secundários, como dor temporária, dependem da fonte de luz utilizada.

Tanto os doentes como os profissionais de saúde devem respeitar as instruções de segurança fornecidas com a fonte de luz utilizada durante a terapia. Todos os envolvidos na operação devem utilizar óculos de protecção adequados durante a iluminação. Não é necessário proteger pele saudável não tratada.

Duração da utilização
As lesões tratadas devem ser avaliadas 3 meses após o tratamento. Caso ainda esteja presente, a queratose actínica deve ser tratada de novo numa segunda sessão.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Ameluz pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários no local de aplicação do gel ocorrem em cerca de 9 em cada 10 utilizadores e indicam que as células afectadas respondem ao tratamento.

Regra geral, os efeitos secundários têm uma intensidade ligeira ou moderada e costumam ocorrer durante a iluminação ou decorridos 1 a 4 dias. Contudo, em alguns casos, podem persistir durante 1 a 2 semanas ou até mais. Em casos raros, pode ser necessário interromper ou suspender a iluminação.

Podem ocorrer efeitos secundários com as seguintes frequências:
Muito frequentes, afectam mais de 1 utilizador em cada 10
- reacções no local da aplicação
  - endurecimento
  - irritação
  - comichão
  - dor
  - descamação da pele, crosta
  - vermelhidão da pele
  - inchaço dos tecidos devido a excesso de fluidos

Frequentes, afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- dor de cabeça
- reacções no local da aplicação
  - sensação anormal, como picada, formigueiro ou dormência
  - pele repuxada
  - abrasão
  - sensibilidade aumentada à dor
  - vesículas
  - sensação de calor

Pouco frequentes, afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1000
- reacções no local da aplicação

  - hemorragia, corrimento
  - mudança de cor, pele seca
  - espessamento da camada externa da pele
  - desconforto
  - úlcera (ferida)
  - manchas de cor vermelha ou púrpura no corpo
  - sensação ao toque desagradável e anormal
  - inchaço das pálpebras devido a excesso de fluidos
  - erupções cutâneas com pústulas
- calafrios
- sensação de calor, febre
- do
- nervosismo
- secreção da ferida

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR AMELUZ

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Ameluz após o prazo de validade impresso na bisnaga e na embalagem exterior após "VAL.". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Ameluz

- A substância activa é o ácido 5-aminolevulínico (sob a forma de cloridrato).
  1 g de Ameluz contém 78 mg de ácido 5-aminolevulínico.

- Os outros componentes são:
  fosfato dissódico dihidratado, álcool isopropílico, polissorbato 80, propilenoglicol, água purificada, benzoato de sódio, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, fosfatidilcolina de soja, triglicéridos de cadeia média, goma xantana.

Qual o aspecto de Ameluz e conteúdo da embalagem
Ameluz é um gel branco a amarelado.
Cada bisnaga de alumínio contém 2 g de gel e possui um fecho com rosca em polietileno.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Alemanha
Tel.: +49-214-87632-66, Fax: +49-214-87632-90
E-mail: ameluz@biofrontera.com

Fabricante
Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Alemanha
Tel.: +49-214-87632-66, Fax: +49-214-87632-90
E-mail: ameluz@biofrontera.com

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu